

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 13

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

Alexandre BABIN

Né le 18 Juin 1909, au LOUROUX-BÉCONNAIS (Maine-et-Loire)

Recherches Expérimentales

sur le

Rouget du Cobaye

JURY

Président : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. PANISSET.

M. ROBIN.

} Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

**RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LE ROUGET DU COBAYE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1934

N° 13

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

Alexandre BABIN

Né le 18 Juin 1909, au LOUROUX-BÉCONNAIS (Maine-et-Loire)

Recherches Expérimentales

sur le

Rouget du Cobaye

JURY

Président : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine.

Assesseurs : M. PANISSET.

M. ROBIN.

} Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1934

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémilogie et propédeutique, jurispru- dence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opéra- toire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique.....	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies micro- biennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies.	PETIT.
Zootchnie et économie rurale.....	LETARD.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale..	SIMONNET.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale..	VERGE.

CHEF DE TRAVAUX AGREGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE, GORET, BRION, BERTHELON,
CARPENTIER

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MES PARENTS

Les sacrifices inappréciables qu'ils
se sont toujours imposés nous ont
permis, seuls, de poursuivre nos
études.

A MA SŒUR

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de notre
jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBIN

Hommage de profonde gratitude.

A MES MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE SAUMUR

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE ROUGET DU COBAYE

Introduction

Ce n'est qu'après les découvertes de PASTEUR sur la vie des infiniment petits que la vaccination est devenue une méthode très générale de prévention des maladies contagieuses. La vaccination a pour but de conférer l'immunité.

Comment s'opère ce phénomène ?

Les savants ont cherché la vérité dans les réactions intimes de l'organisme, dans l'étude de la physiologie et de la pathologie cellulaires.

Des théories furent émises, basées sur les « à peu près » des réactions biologiques étudiées *in vitro* et *in vivo*. Or il ne faut jamais oublier que les réactions observées dans un tube à essais, si complexes soient-elles, ne seront jamais comparables à celles qui se produisent chez un être vivant organisé. La biologie des différentes espèces animales a beaucoup de rapports communs, mais chaque espèce jouit de propriétés qui lui sont propres : variations anatomiques et physiologiques, etc., d'où la difficulté de généraliser

d'une espèce à une autre. Le savant pourra formuler des hypothèses à la suite de ces recherches expérimentales, mais il ne sera jamais sûr d'avoir pénétré à fond ce qui restera toujours un secret : la vie.

Suivant la voie tracée par les chercheurs nous avons entrepris dans ce modeste travail, de vaincre la résistance du cobaye vis-à-vis du bacille du rouget. Pendant deux ans, nous avons multiplié nos expériences. Nous avons eu recours à tous les procédés classiques, même en injectant des doses énormes, des culots de centrifugation, nous avons eu des succès. Nous avons ensuite adopté la méthode de Charles NICOLLE, c'est-à-dire d'effectuer des prises de température systématiques après les inoculations pour s'assurer si le sujet ne faisait pas une infection inapparente, seulement décelable par les oscillations de sa courbe thermique. Ensuite nous avons utilisé des voies nouvelles d'inoculation, spécialement les voies intradermique, intratesticulaire.

Nous avons réservé la première partie à un résumé très succinct sur l'immunité naturelle dont un chapitre sur les moyens de la vaincre. La seconde partie constitue l'exposé de nos recherches personnelles.

M. le Professeur PANISSET nous a donné l'idée de ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'intérêt bienveillant qu'il nous manifesta au cours de nos études et pour l'honneur qu'il nous fit de nous accueillir dans son laboratoire.

Nous remercions tout spécialement M. le Docteur GORET, chef de travaux, qui aima nous initier et nous intéresser au travail du laboratoire et nous dirigea continuellement dans nos recherches expérimentales. Nous lui en restons fort reconnaissant.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

L'immunité naturelle

Définition de l'immunité

METCHNIKOFF définit l'immunité contre les maladies infectieuses « comme l'ensemble des phénomènes grâce auxquels un organisme peut résister à l'attaque des microbes que produisent ces maladies. »

On distingue l'immunité innée ou naturelle qui se confond avec l'état réfractaire de certains individus insensibles à certaines infections ; elle s'oppose à la sensibilité naturelle.

L'immunité naturelle est tantôt apparente, tantôt réelle, ainsi le bœuf, le cheval, placés dans des conditions naturelles sont réceptifs à la fièvre charbonneuse, mais il est exceptionnel de voir le cobaye et le lapin contracter la maladie. De même le bœuf, le porc, le mouton, sont très sensibles à la fièvre aphteuse, le cobaye paraît réfractaire, mais si on lui inocule le

virus par voie intradermique, il contracte la maladie et... ne le propage pas à ses congénères : Le cobaye présente donc une immunité *apparente* contre la fièvre aphteuse.

La péripneumonie est une maladie extrêmement contagieuse et dangereuse pour l'espèce bovine. Dans les conditions naturelles, le mouton et le chien ne contractent pas la maladie, mais si on leur injecte une grande quantité de microbes par voie hypodermique, le mouton ne présentera pas de la péripneumonie, mais de la fatigue, une faiblesse prononcée et de l'œdème au point d'inoculation, tandis que le chien restera indemne. Le mouton présente donc une immunité naturelle « *relative* » et le chien une immunité naturelle « *absolue* » ou l'état réfractaire.

L'immunité naturelle peut être acquise à la suite d'une légère infection de l'organisme. Elle est dite « *active* » car il y a participation de l'organisme qui réagit par la formation d'anticorps.

C'est la méthode des vaccinations, le sujet contracte une affection bénigne en vue d'échapper à une infection plus grave, ici elle est acquise artificiellement et dure d'autant plus longtemps que l'affection immunisante a été plus grave.

L'immunité peut encore être acquise artificiellement à la suite d'une injection de sérum d'animaux déjà immunisés contenant une abondance d'anticorps spécifiques, c'est une immunisation *passive*, car les moyens de défense sont apportés directement par un

autre organisme. L'immunité a lieu d'emblée mais n'est que passagère. A quoi est liée l'immunité ? Aux moyens de défense de l'organisme.

Mécanisme de l'immunité naturelle

L'organisme se défend soit par élimination des germes, soit par réaction de ses humeurs et de ses leucocytes.

RÔLE DES ÉMONCTOIRES

Autrefois, on croyait que ces voies éliminaient un grand nombre de microbes, aussi la saignée et la purgation étaient-elles très en honneur. Ceci est indiscutable, mais on avait beaucoup exagéré la valeur de ces moyens thérapeutiques, et l'on a vu que ces voies n'étaient pas suffisantes. Néanmoins on connaît des voies d'élimination marquées pour certains germes, le bacille d'Eberth, le colibacille... par l'urine ; le bacille de Koch, brucella abortus, brucella melitensis, le colibacille par le lait ; le bacille d'Eberth, les paratyphiques d'Aertrycke et de Gaertner, le colibacille, le vibrion cholérique... par les excréments, le bacille de Koch... par voie hépato-biliaire.

RÔLE DES HUMEURS

Le sang, la lymphe, les différents liquides inflammatoires, certains œdèmes, sont autant de moyens de lutte contre l'infection envahissante. La fibrine en se coagulant agit physiquement entraînant les microbes dans ses mailles pour fixer l'infection. Le choc microbien provoque un véritable trouble humoral dont la conséquence directe est la disparition des microbes, sans doute causée par le déséquilibre physico-chimique du milieu.

On pensait à ce caractère empêchant, quand pour la première fois FODOR (1886) et NUTTAL (1888) observèrent que la bactériémie charbonneuse et le *bacillus subtilis* disparaissaient du sang défibriné de lapin lorsqu'on les y introduisait. Bientôt on constata que le sérum avait la même propriété que le sang défibriné. C'est alors que BUCHNER édifia sa théorie bactéricide des humeurs. Celles-ci posséderaient la propriété de tuer les microbes amenés à leur contact, propriété résidant dans le sérum, phénomène vital lié à la présence d'une substance mal connue qu'il dénomma « alexine ».

Cette substance disparaît du sérum chauffé à 56° pendant une demi-heure, elle est dite thermolabile. Elle semble s'user en agissant et en vieillissant, d'où nécessité d'employer un sérum frais non chauffé. Plus tard DENYS et KADIN montrèrent que l'alexine était non seulement capable d'agir sur les microbes, mais

sur des substances étrangères à l'organisme, comme l'avait déjà vu LANDOIS en 1875 en étudiant l'action hémolytique du sérum vis-à-vis des globules rouges étrangers.

Enfin en 1926, PETTERSON a mis en évidence des substances thermostables ayant un pouvoir bactéricide qu'il désigna sous le nom de « β lysines ».

Le sérum possède aussi la propriété de préparer les microbes à l'action des phagocytes, c'est le « pouvoir opsonique » du sérum observé par DOUGLAS et WRIGHT, il serait dû à l'action d'une opsonine de WRIGHT, substance thermolabile, et d'une « bactériotropine » thermostable (NEUFELD).

Bien que cette théorie humorale ait paru séduisante, elle fut très discutée. On assista à la multiplication des expériences *in vitro* pour étudier la valeur bactéricide des différents sérums sur les cultures microbiennes les plus diverses. On constata que les humeurs de certains animaux possédaient des propriétés bactéricides, que ces propriétés soient dues à l'alexine avec l'aide de la sensibilisatrice, à des substances bactéricides autonomes, ou à des anticorps normaux, elles existaient « *in vitro* ». Si un animal tue un microbe par ses humeurs il ne prend pas la maladie : de deux choses l'une : Si l'animal résiste, ou le microbe est éliminé, ou le microbe meurt, car le milieu lui est défavorable. Si on applique la théorie de BUCHNER à la poule vis-à-vis du charbon, la bactériémie doit être détruite par le sérum de la poule. Or, il n'en est rien. La bactériémie se développe très bien *in vitro*, et la poule inoculée

reste indemne. Inversement le sérum de rat est bactéricide *in vitro* vis-à-vis de la bactériodie charbonneuse et le rat est un animal sensible à l'infection charbonneuse.

Voici deux constatations très nettes contre la théorie humorale. Il n'y a donc aucun rapport entre l'état réfractaire et la propriété bactéricide du sérum *in vitro*. Les humeurs étudiées *in vitro* paraissaient donc incapables d'expliquer l'immunité, et une théorie nouvelle, basée sur la phagocytose apparut.

THÉORIE LEUCOCYTAIRE

Le fondateur de cette théorie fut Elie METCHNIKOFF qui considéra le premier la phagocytose comme un processus de défense contre l'infection. Ce savant montra, dans ses travaux remarquables que les leucocytes constituaient pour l'individu de véritables gardiens susceptibles d'englober et de digérer le microbe envahisseur. Cette propriété a été appelée par lui « phagocytose » et il donne le nom de phagocytes aux cellules capables par leur activité propre de saisir et d'incorporer des particules solides.

La phagocytose est un phénomène d'ordre très général. Elle fut observée pour la première fois par LIEBERKÜHN (1857) dans la digestion des infusions par les cellules amiboïdes des éponges d'eau douce. Plus tard, METCHNIKOFF démontra que les cellules mésodermiques de « *Siphonochalina coriacea* » étaient capables d'englober et de digérer les corps étrangers

arrivés à leur contact. C'est sur la « *Daphnia magna* » envahie par un champignon microscopique, « *Monospora bicuspidata* », qu'il entrevit pour la première fois le rôle joué par le phagocyte dans l'immunité et qu'il étendit à la défense contre l'infection le phénomène de digestion intraleucocytaire. Dès qu'il y a infection, il y a inflammation, c'est-à-dire afflux de leucocytes au niveau de la pénétration du germe. Il semble inutile de rappeler ici les preuves éclatantes qu'en a donné l'illustre maître.

On désigne sous le nom « d'appareil leucocytaire » l'ensemble des éléments cellulaires capables d'opérer la phagocytose. Il comprend : les leucocytes du sang (lymphocytes, monocytes, polynucléaires), la rate, les ganglions, le foie, le système réticulo-endothélial. Il représente soit des cellules mobiles, soit des cellules fixes dans lesquelles cependant se retrouvent la même fonction. Les uns, éléments microphagiques, représentent nettement les phagocytes du microbe : ce sont les polynucléaires ; les autres, au contraire, sont macrophagiques et leur activité s'exerce vis-à-vis d'éléments très variés, non des microbes, à moins que ceux-ci n'aient déjà subi l'action des microphages (METCHNIKOFF et TARASSÉVITCH).

On peut distinguer trois temps dans la destruction du microbe par le leucocyte : adhésion, englobement, digestion. Dans le premier temps, le leucocyte est attiré vers le corps étranger. Il s'agit d'un phénomène de « *chimiotaxie* », c'est-à-dire le phénomène par lequel des organismes doués de la propriété de se

mouvoir activement se portent vers la source d'excitation ou s'en écartent quand ils sont soumis à l'influence d'un excitant chronique agissant d'un seul côté. Dans le premier cas, lorsqu'il y a attraction vers la source excitante, nous disons qu'il y a « chimiotaxie positive » (PFEIFFER).

Ce phénomène, découvert par STAHL chez les myxomycètes, par ENGELMAN chez les bactéries, par PFEIFFER chez les anthérozoïdes des fougères fût considéré comme une propriété générale des cellules libres et c'est LEBER (1888) qui exposa d'une façon précise le rôle joué par la sensibilité chimiotactique des leucocytes. On sait enfin que les leucocytes, loin d'être attirés par certains microbes, sont repoussés (chimiotaxie négative), mais que ces mêmes leucocytes sont appelés par les mêmes agents envahisseurs si ceux-ci ont perdu toute leur virulence (METCHNIKOFF). Généralement, l'attaque du microbe commence par les polynucléaires qui très souvent sont victorieux.

Mais si l'organisme possède des polynucléaires affaiblis, peu nombreux, ou bien si les microbes sont très virulents, le premier choc est mortel pour les polynucléaires ou du moins paralyse leur action. Mais ayant diminué la virulence première de ces germes, ils permettent aux grands mononucléaires d'encercler et de phagocyter les microbes ayant résisté, ainsi que les débris des polynucléaires détruits.

Arrivé à côté du microbe, le phagocyte pousse des prolongements (pseudopodes) et la deuxième phase de la phagocytose se produit : l'englobement des corps

étrangers qui s'enfoncent dans le protoplasme unicellulaire, ou sont captés progressivement par celui-ci.

Enfin, la destruction du microbe s'opère à l'aide de diastases contenues dans le leucocyte. L'existence de ces diastases chez les leucocytes dans la digestion des microbes fut trouvée par BRUNO-HOFER, HESS et METCHNIKOFF ; puis on trouva des ferments digestifs (microcytases et macrocytases), MÜLLER et JOCKMANN, ACHALME, LEVÈNE et MAYER décelèrent des ferments protéolytiques, un ferment glycolytique, une lipase, une oxydase, une catalase, et enfin (GENGOU) une substance bactéricide autonome indépendante des ferments.

Le leucocyte semblait donc bien le défenseur de l'individu contre l'envahissement microbien. Il ne faisait qu'englober le substratum protoplasmique du microbe et détruisait le germe mort ou virulent. METCHNIKOFF ne niait pas tout pouvoir bactéricide *in vivo* aux humeurs, mais pour lui ce pouvoir leur était conféré par les leucocytes déversant dans le sang l'alexine de BUCHNER qui représentait pour METCHNIKOFF, le ferment digestif, le cytase du leucocyte. BUCHNER se rallia momentanément à cette théorie : le leucocyte sécrétait l'alexine, mais pour METCHNIKOFF l'alexine n'était qu'une endocytase, donc ne se déversait qu'après phagolyse du leucocyte. La question était très controversée, la théorie de BUCHNER tombait en disgrâce quand PFEIFFER vint la remettre en honneur en étudiant le mécanisme de l'immunité acquise.

Pour lui, les expériences de BUCHNER pêchaient dans leur base. Il fallait tenir compte que, « in vivo », les conditions étaient toutes différentes de celles qui se passaient dans un tube à essais, que l'organisme avait une biologie beaucoup plus complexe qu'une culture. En 1894, PFEIFFER injecta des vibrions cholériques dans le péritoine d'un cobaye vacciné par une première injection de vibrions cholériques atténués. Le cobaye reste normal, donc bonne immunité. Il étudia ce que deviennent les vibrions en pratiquant l'examen microscopique d'une goutte de sérosité péritonéale à des intervalles de temps assez rapprochés. Les vibrions ne se multiplient pas perdent leur mobilité et leur forme allongée et se mettent en boules, ces boules deviennent granuleuses et ne tardent pas à se dissoudre dans le milieu avoisinant.

Plus tard, BORDET et GENGOU (1898), EHRLICH et MORGENROTH (1899) ont expliqué le mécanisme de ce phénomène. Dans le sérum de cobaye vacciné contre le choléra existent deux substances ayant des propriétés différentes. L'une se trouve dans tous les sérums normaux d'homme ou d'animal, elle est thermolabile, c'est-à-dire qu'elle peut être détruite par un chauffage d'une demi-heure à 56°, c'est l'alexine de BUCHNER, le complément d'EHRLICH, la cytase de METCHNIKOFF. L'autre est spécifique, elle se fixe sur l'antigène qui en provoque la formation, le sensibilise pour permettre à l'alexine de le détruire. Cette substance est thermostable, elle résiste au chauffage à 56°, c'est l'anticorps ou la sensibilisatrice de BORDET,

l'ambocepteur d'EHRLICH ou le fixateur de METCHNIKOFF. Dans l'expérience de PFEIFFER, le vibron cholérique (antigène) est lysé par l'action combinée de l'anticorps et de l'alexine, il y a bactériolyse.

La théorie humorale semblait prendre faveur, mais METCHNIKOFF ne s'avouait pas vaincu. Il examina de la même façon que PFEIFFER une goutte de sérosité péritonéale de cobaye préparé identiquement. Il voit les vibrions peu mobiles, puis l'arrivée de deux à trois leucocytes. Il colore et voit que ces leucocytes sont en état de dégénérescence, crénelés, les vibrions deviennent granuleux, puis finalement de nombreux leucocytes viennent entourer les granulations et les débris de leucocytes détruits pour les digérer. Il y a afflux leucocytaire invisible sans coloration au microscope. Au premier contact, il y a destruction (phagolyse), mais en se désagrégeant ils libèrent leurs diastases, l'alexine qui provoque la mise en boule des vibrions ; forme de résistance et non de lyse, comme l'avait dit PFEIFFER. En résumé, il y a phagolyse des globules blancs d'abord, puis excrétion des ferments leucocytaires et digestion extra-cellulaire précédant la destruction intraleucocytaire.

Nous pouvons encore citer contre la théorie humorale l'expérience de ROUX et NOCARD. Ces auteurs ont vu qu'on pouvait cultiver le *B. Mesentericus*, germe saprophyte, à l'intérieur d'un sac de collodion fermé et inclus aseptiquement dans le péritoine d'un lapin. Le microbe reste dans le sac, mais les humeurs filtrent à travers la paroi de collodion et après de nombreux

passages de trois semaines environ, le germe s'accoutume à l'organisme et accroit peu à peu une virulence telle qu'il peut donner la maladie à un lapin neuf ; donc, autre chose, dans les conditions naturelles, détruisait le microbe. Si le sac laissait passer les humeurs, les éléments figurés étaient arrêtés et en particulier les leucocytes.

En faveur de la théorie de BUCHNER on ne connaît qu'un sérum doué de propriétés bactéricides et curatives nettes, c'est le sérum humain vis-à-vis du Nagana. Où se trouve la vérité ? Une théorie éclectique à prédominance phagocytaire paraît s'imposer.

THÉORIE ÉCLECTIQUE.

Il ne faut pas nier totalement l'action humorale. Le sérum d'animal possède parfois de légères propriétés antitoxiques, ainsi le sérum de cheval pour la toxine diphtérique et tétanique (ROUX), le sérum humain pour la toxine diphtérique (SCHICK). D'autre part, il est nécessaire de faire remarquer que les sérums normaux renferment, outre l'alexine et les anticorps naturels, d'autres substances bactéricides thermostables, autonomes, indépendantes de cette alexine et de ces anticorps et qui ont été mises en évidence « in vitro ». C'est le cas de la substance bactéricide normale du sérum de rat envers la bactériodie charbonneuse qui agit par elle seule et dont l'influence n'est pas susceptible d'être renforcée par les sensibilisatrices. Ce serait

également le cas des β lysines de PETTERSON du sérum humain contre le nagana de Laveran.

Nier l'action des humeurs serait nier la sérothérapie. On sait que, si la majorité des sérums anti-microbiens agissant « in vitro » n'agit pas « in vivo », l'inverse est aussi vrai ; le sérum anti-rouget (le meilleur sérum anti « in vivo ») possède une action nulle « in vitro » et même favorable au développement du bacille dans un bouillon de culture.

Actuellement, l'immunité acquise paraît basée sur deux faits : la présence d'anticorps dans les humeurs et la phagocytose, que ces anticorps soient primitifs, sécrétés par les leucocytes pour les partisans de BUCHNER, ou qu'ils soient secondaires, produits de la phagolyse pour METCHNIKOFF. Nous allons étudier les enseignements donnés par l'immunité acquise et nous verrons ce qu'il faut penser quand on les applique à l'immunité naturelle.

Enseignements donnés par l'étude de l'immunité acquise

LES ANTI-CORPS

Qu'est-ce que les anti-corps ?

Pour Maurice NICOLLE, « ce sont des substances, de nature inconnue, résistant grosso modo à 56°, certainement colloïdales (comme les antigènes) de par leurs réactions, et caractérisées par leurs effets ».

On appelle *antigène* toute substance susceptible de faire apparaître des anti-corps dans l'organisme où elle est introduite. Comme antigènes nous distinguons : 1° des éléments figurés très variés : microbes, cellules sanguines et tissulaires, le sang, la cellule d'un protozoaire ; 2° des éléments solubles non figurés : toxines, virus, filtrants sans protoplasma visible, humeurs, sérums, diastases.

Pour être antigène, il faut que la substance soit colloïdale, étrangère à l'organisme qui la reçoit et que l'introduction se fasse par une voie parentérale, sinon l'antigène serait arrêté et détruit par le foie. Quand on étudie le sérum d'un sang malade, on lui trouve trois qualités : agglutinant, précipitant, lytique. On a coutume de dire et de lire dans les ouvrages scientifiques : agglutinines, précipitines, lysines, etc. Ce sont les anti-corps du sérum pris comme des entités définies, bien qu'on n'ait jamais pu les isoler du sérum qui les contient. On devrait les considérer comme des propriétés du sérum et non comme des substances inconnues incluses dans son sein.

AGGLUTININES OU pouvoir agglutinant. — Ajoutons « in vitro » à du sérum provenant d'un animal ayant subi l'action d'un antigène, cet antigène même : microbes vivants ou morts. Ces microbes s'immobilisent, se réunissent en amas et s'agglomèrent au fond du tube à essais. Cette action serait due à une « agglutinine ».

Par exemple : une émulsion de bacilles typhiques,

faite avec du sérum normal de lapin, met de dix à vingt-quatre heures pour s'éclaircir quand elle est portée à l'étuve, tandis que l'émulsion d'une culture semblable faite avec du sérum de lapin immunisé contre le bacille typhique s'éclaircit en un temps variant de trente minutes à deux heures, placée dans les mêmes conditions. On aperçoit un amas microbien au fond du tube à hémolyse si on agite ; les microbes ont été agglutinés « in vivo », le phénomène se produit rarement, ou bien la réaction est cachée, invisible. GRUBER, BORDET, NICOLLE ont tenté d'expliquer le mécanisme, mais actuellement on a tendance à croire qu'il s'agit d'une réaction physicochimique particulière aux colloïdes : fixation de l'antigène sur l'anticorps, puis floculation et agglutination du complexe à la faveur d'un électrolyte présent dans la solution.

PRÉCIPITINE ou pouvoir précipitant. — La précipitine est l'agglutinine des micelles albuminoïdes des humeurs et extraits cellulaires et microbiens. Réaction analogue à l'agglutination.

SENSIBILISATRICES. — **Lysines** ou pouvoir lytique. On appelle sensibilisatrice une substance thermostable sensibilisant le microbe pour permettre à l'alexine de le détruire. Cet anticorps fut découvert par BORDET et GENGOU (1898) après la célèbre expérience de PFEIFFER décrite plus haut. Peu après, EHRLICH et MORGENROTH érigeaient en loi que le pouvoir lytique des sérums (normaux et préparés) était dû à l'action de deux anticorps : l'alexine thermolabile qui n'exerce

son action bactéricide qu'en présence de l'anticorps thermostable : la sensibilisatrice.

Une seule bactériolyse est visible microscopiquement, celle du vibron cholérique (expérience de PFEIFFER). Pour constater la présence de sensibilisatrice de lysine dans un sérum suspect, BORDET et GENGOU ont tourné la difficulté en utilisant un système hémolytique donnant lieu à une réaction macroscopiquement visible (déviation du complément).

Si au lieu de microbes, l'antigène est constitué par des hématies, l'action se manifeste par l'hémolyse, si le sérum renferme une sensibilisatrice active pour ces globules rouges. Si la réaction est positive, il n'y a pas d'hémolyse, car l'alexine a été fixée par l'antigène préalablement sensibilisé par le sérum suspect ; au contraire, si la réaction est négative, il y a hémolyse par la fixation sur les hématies de l'alexine restée libre par absence de sensibilisatrice spécifique dans le sérum suspect pour l'antigène considéré.

Notons que ces anticorps sont filtrables et que la première immunité naturelle du nouveau-né lui vient des anticorps maternels qu'il a reçus pendant la gestation à travers le placenta, immunité accrue par l'absorption du colostrum.

Mode d'action des anticorps.

BORDET a émis la théorie physique de l'adsorption pour que l'antigène se lyse, il faut qu'il adsorbe une quantité nécessaire de sensibilisatrice qui le mordance

pour permettre l'action de l'alexine agissant en quelque sorte comme colorant.

Pour EHRLICH, auteur de la théorie des chaînes latérales, les cellules de l'organisme n'ont pas de récepteur.

Pour METCHNIKOFF, c'est une digestion. Maurice NICOLLE et CÉSARI partagent cet avis. Dans la neutralisation des antigènes par les anticorps, ces deux derniers auteurs distinguent deux temps :

1° Un phénomène de coagulation qui comprend l'agglutination (cellules, microbes), la précipitation (humeurs, toxines), témoins de la formation du complexe antigène-anticorps. Visible « *in vitro* », cette fixation de l'anticorps sur l'antigène ne saurait former « *in vivo* » de précipité visible, car les protéines ambiantes empêchent leurs particules de s'agglomérer.

2° Un phénomène de décoagulation qui comprend la lyse de l'antigène sous l'action des lysines qui ne peuvent agir qu'une fois activée par l'alexine (ce sont en somme des sensibilisatrices). Cette décoagulation se manifeste par une désintégration totale du complexe mettant en liberté des substances toxiques vraies (désintégration des substances fondamentales) peu visible « *in vitro* », mais se révélant « *in vivo* » par des accidents d'hypersensibilité ou anaphylaxie.

Pour NICOLLE et CÉSARI, un seul anticorps homologue intervenant pour chaque antigène coagulant et décoagulant selon les conditions ambiantes. L'antitoxine serait simplement l'anticorps coagulant des

toxines et les toxinolysines ont été mises en évidence par NICOLLE à l'aide de la déviation du complément. Cette théorie, facile à saisir, mettant sur le même plan les éléments envahisseurs quels qu'ils soient, microbes ou toxines, paraît la plus séduisante.

Anticorps et immunité.

Nous savons que l'agglutination, la précipitation ne s'observent que rarement « in vivo ». De plus, ces réactions ne représentent pas en elles-mêmes des « effets utiles » de la lutte contre les microbes, car l'agglutination n'altère en rien la vitalité du virus pathogène qui cultive très bien dans les sérums agglutinants normaux ou immunsérums.

Anticorps ne dit pas toujours immunité ; souvent certains malades succombent avec un sérum très riche en anticorps. La plupart du temps les anticorps paraissent comme les témoins fidèles de l'infection. On peut avoir une grande abondance d'anticorps sans immunité, comme on le voit dans la tuberculose, la gonococcie, la morve, les colibacillooses. Inversement, on peut trouver l'immunité sans anticorps et BESREDKA l'a prouvé dans ses études.

Conclusion

« Quelle que soit la violence ou la nature de leur action et l'origine de leur pouvoir, les phénomènes humoraux ont une influence indéniable dans l'immu-

nité contre les maladies, du moins dans l'immunité acquise. Certes, la part qui leur revient est loin d'être aussi considérable que dans l'immunité antitoxique, où l'acte digestif, la lyse n'est pas immédiatement nécessaire pour neutraliser le poison, le stade coagulation suffit, tandis que la dissolution totale du microbe est nécessaire pour établir l'immunité ou faire rétrocéder l'infection. » (GORET.)

« In vivo » on ne peut contester l'action efficace du sérum anti-rouget, bien qu'il ne contienne pas de sensibilisatrice ni de pouvoir bactéricide « in vitro ». On sait qu'il a de fortes propriétés agglutinantes et qu'il agit, comme l'a montré MESNIL en 1898, en stimulant les cellules chargées de la défense de l'organisme. Il est fort probable que les sérums anti-microbiens n'amènent pas la disparition des bactéries par la lyse extracellulaire, mais en favorisant la digestion intracellulaire par leur pouvoir opsonique.

Dans l'ensemble, la théorie leucocytaire paraît mieux satisfaire, mais il ne faut pas oublier que certains microbes peuvent vivre normalement dans les leucocytes qui servent alors non d'éléments de destruction, mais d'éléments de dissémination, tels que le gonocoque, le bacille du rouget, le bacille de Koch. Pourtant le sujet résiste. C'est que dans les humeurs d'animaux quelconques se trouvent des substances plus ou moins bactériolytiques ; si après une injection de microbes les leucocytes ne sont pas assez forts ou sont tués par les sécrétions microbiennes, ces sécré-

tions vont dans les humeurs où elles sont sans doute neutralisées par les substances bactériolytiques.

En définitive, l'immunité naturelle serait due à la phagocytose activée par le pouvoir opsonique des humeurs. Cette conclusion est encore insuffisante actuellement. On ne saurait trop insister sur ce fait que jamais dans l'expérimentation l'on ne se trouve dans les conditions où se trouve situé le vivant. Pourquoi telle espèce animale paraît-elle douée d'une immunité naturelle absolue vis-à-vis de telle maladie déterminée, plutôt que telle autre espèce qui possède aussi des leucocytes et des humeurs à pouvoir opsonique ? Est-ce question de formule sanguine spéciale, de pouvoir agglutinant plus ou moins élevé, de réserve alcaline sanguine plus ou moins modifiée d'un pH déterminé ou d'un phénomène d'ionisation cellulaire ? La question reste encore obscure.

CHAPITRE II

Des moyens de vaincre l'immunité naturelle

L'immunité naturelle paraît bien établie, mais elle est le plus souvent relative, apparente. Nous avons déjà cité le cobaye réfractaire naturellement à la fièvre aphteuse, mais qui contracte la maladie par voie intradermique ; de même, le chien vis-à-vis du charbon bactérien. On peut vaincre l'immunité naturelle de plusieurs façons, soit en agissant sur l'agent causal lui-même, soit sur l'organisme récepteur, soit en variant la voie d'inoculation.

Action sur l'agent causal

Le pouvoir pathogène d'un microbe est variable. Entre le germe hypervirulent et le germe tué se trouve la gamme intermédiaire des germes affaiblis et des germes atténués à leurs différents degrés.

On sait par exemple qu'une souche de rouget (A) peut tuer la souris blanche à une dose X, alors qu'une

autre souche (B) tuera à une dose 10, 100, 1.000 fois plus ou moins forte.

Il y a une différence de qualité suivant l'origine du microbe, cette origine variant d'après l'espèce, la race, le sujet, le pays et les conditions atmosphériques. On sait que, sous des influences mal connues, le pouvoir pathogène d'un microbe peut augmenter ou diminuer. La transformation des germes saprophytes en germes pathogènes, la naissance des épidémies, l'aggravation subite d'une épizootie sont des faits accomplis.

Par passage sur un organisme déterminé on peut augmenter considérablement la virulence. C'est ainsi que le *B. mesentericus*, germe saprophyte vivant sur la pomme de terre, acquiert une virulence considérable pour le lapin, lorsque, habitué aux humeurs de l'animal par des artifices expérimentaux (culture en sac de collodion) on l'inocule en séries à cet animal.

On peut arriver aussi par cultures, repiquages, à augmenter le pouvoir pathogène, mais on utilise des bouillons de culture dits spécifiques pour le germe déterminé, basé sur la connaissance du pH optima et la plus ou moins grande affinité du germe pour l'oxygène. Le *Bacterium Chauvei* se développe très bien en bouillon Martin additionné de foie et de craie, la craie ayant pour but de bloquer les acides résultant des produits de fermentation qui changeraient le pH du milieu, arrêteraient la culture et diminueraient la virulence.

Très souvent on emploie un renouvellement de virulence en utilisant le passage sur un organisme d'es-

pèce différente ; ainsi le bacille du rouget après passage sur le pigeon augmente de virulence pour le porc et le pigeon lui-même, le virus rabique augmente par passage sur le singe.

La question de dose est universellement admise. Une spore, dix spores charbonneuses ne déterminent pas la fièvre charbonneuse, mais ce qu'on appelle l'*infection latente*. Les formes bactériennes asporulées sont généralement détruites par réaction humorale et leucocytaire, ces moyens de défense nous permettant le plus souvent de résister aux innombrables germes en suspension dans l'air que nous respirons. Il faut une quantité de germes suffisante pour épuiser les défenses de l'organisme, vaincre sa résistance. Le cobaye résiste à 10, à 1.000 bactériidies charbonneuses, mais succombe à 1.000.000. Donc la notion de dose minima mortelle s'impose pour une souche déterminée et pour telle ou telle espèce donnée. On arrive parfois à inoculer quelques centimètres cubes d'un culot de centrifugation de culture pour donner la maladie, et parfois nous avons un échec complet quand l'immunité paraît absolue.

Action sur l'organisme

On sait que l'action pathogène d'un microbe dépend de sa virulence et du terrain. Après avoir modifié la virulence, l'avoir exacerbée, si l'animal ne prend pas la maladie, il faut diminuer les forces de résistance.

On peut agir physiologiquement et pathologiquement.

Physiologiquement, l'âge, la chaleur, le froid ont une influence. La maladie de CARRÉ n'atteint que les jeunes chiens, la gale démodécique de même, car les résistances sont plus faibles.

On sait que les coqs ne contractent qu'exceptionnellement la rage au laboratoire, tandis que les poulets et les poussins en meurent. Prenons une grenouille réfractaire au tétanos, si on lui inocule une grande quantité de toxine tétanique dans les sacs aériens et qu'on la place dans l'eau à la température ordinaire, elle résistera des années, mais si l'eau est à une température de 37° elle contracte la maladie en quarante-huit heures.

La célèbre expérience de PASTEUR montre l'influence du froid pour permettre l'infection charbonneuse de la poule. Le froid peut encore occasionner des diarrhées colibacillaires.

On peut expérimenter sur des organismes affaiblis soit par carence alimentaire (le pigeon et la poule contractent le charbon), soit par intoxication chimique (chloral, chloroforme, adrénaline).

On peut bloquer le système réticulo-endothélial très riche en leucocytes. On essaie de reproduire dans le domaine de la microbiologie ce que CALMETTE et LIARDE ont réussi dans la toxicologie végétale. Ils injectent une même quantité d'abrine à deux cobayes dont l'un a reçu au préalable une injection sous-cutanée d'encre de Chine ; ce dernier seul meurt.

L'encre de Chine a provoqué une chimiotaxie posi-

tive des globules blancs venus pour la fixer et la digérer ; l'abrine restée libre agit et intoxique l'organisme. Chez le cobaye resté indemne, l'abrine a produit une chimiotaxie positive assurant sa destruction. Toutes ces actions physiologiques sont basées sur l'arrêt de la phagocytose.

En dernier ressort, on peut agir pathologiquement : si un microbe, à lui seul, ne suffit pas, on lui associe un germe différent, de même dans la nature les associations microbeinnes ne sont pas rares. Nombreuses sont les maladies ayant pour point de départ un virus filtrable provoquant la sortie d'un germe figuré (salmonellose, pasteurellose du porc à la suite de la peste porcine par exemple).

Expérimentalement, MARTEL a donné le charbon au chien après inoculation du virus rabique.

Variations du mode d'inoculation

On sait que le cobaye ne prend pas la fièvre aphteuse dans les conditions naturelles, ni par la voie hypodermique, ni par la voie veineuse. Mais si l'on utilise la voie intradermique, il fait une maladie rapide, septicémique et mortelle.

Par les voies cérébrale, musculaire, sous-cutanée, le bœuf, le mouton, le cheval contractent la rage, alors que par la voie veineuse ils résistent et sont même vaccinés.

Le cheval est insensible à l'injection de 3 cc. de

culture de « Bactérium Chauvei » par voie hypodermique, alors que la même dose intramusculaire produit des lésions énormes.

Il ne faut donc pas se contenter de dire : tel microbe est pathogène, mais il faut spécifier pour telle espèce et par telle voie. D'autre part, si un microbe peut affecter plusieurs formes culturales, bactéries, filaments, cocci, etc... de virulence plus ou moins variable, chaque microbe possède encore une électivité pour un tissu déterminé. Cette affinité a permis de rattacher plusieurs maladies à un même groupe : virus des ectodermoses neurotopes par exemple (LEVADITI). BESREDKA a voulu voir si les grandes maladies générales n'étaient pas une généralisation d'une atteinte primitive généralisée d'un seul tissu. Il constata que le charbon bactérien n'était que la généralisation secondaire d'une affection intradermique. VALLÉE essaie avec succès la vaccination intradermique et constate l'apparition d'une immunité locale d'abord, suivie d'une immunité générale. Un fait fut remarqué, l'immunité était immédiate et acquise en l'absence d'anticorps. Depuis ce temps on a beaucoup étudié la cutivaccination, actuellement la seule pratiquée pour le charbon bactérien. La découverte de BESREDKA ouvrait la route à de nombreuses recherches sur les différents tissus et les différentes voies d'inoculation. Tel animal qui s'était montré réfractaire fut trouvé réceptif par une voie d'inoculation nouvelle. LANFRANCHI et CASALOTTI réussirent à donner l'infection charbonneuse au cobaye par la voie testiculaire, et CER-

NAÏANT par la voie cérébrale. Ces auteurs pensent que ces tissus sont plus sensibles encore que la peau. SANI donne, sans artifice, le charbon au chien par voie testiculaire. Récemment, BERNAD a montré que la peau constituait également une voie de choix pour conférer l'infection expérimentale au chien. On peut cependant considérer le tissu testiculaire comme l'un des plus sensibles à toutes les infections. Ceci ne doit pas nous étonner si nous considérons sa structure histologique. En effet, la glande testiculaire est un assemblage de différents tissus embryonnaires, ectoderme, mésoderme, endoderme. S'il y a électivité des germes pour un tissu particulier (comme l'a montré BES-REDKA), cette électivité pourra donc toujours se porter sur le testicule. La bactériémie charbonneuse ne serait peut-être pas pathogène uniquement par le derme, mais par tous les tissus dérivés de l'ectoderme.

En général, on peut conclure que l'immunité naturelle peut être vaincue et que les succès sont dûs à ce que l'on n'a pas encore trouvé la voie sensible, ou que le sujet fait une maladie inapparente, d'où nécessité des prises de température sur lesquelles a insisté Charles NICOLLE.

Enfin, l'immunité naturelle n'existerait-elle pas ? Ne serait-elle pas le reflet de l'immunité acquise par une première atteinte passée inaperçue sur des individus particulièrement résistants ?

CHAPITRE III

Résistance du cobaye au bacille du rouget

Généralités sur le rouget

MORPHOLOGIE. — Découvert en 1882 par PASTEUR et THUILLIER, étudié par LÖFFLER, le bacille du rouget se présente dans les tissus sous les formes d'un fin bâtonnet de dimensions analogues à celui de la tuberculose. Dans les cultures, ses dimensions varient suivant la composition et la réaction des milieux. LANGRAND trouve à la surface des méninges des filaments droits ou recourbés, d'une longueur égale de 8 à 12 μ . PANISSET et VERGE montrent la présence de fins bacilles filamenteux en amas, principalement dans les épaississements valvulaires de l'endocardite chronique.

Ces variations, si importantes qu'elles soient, sont inférieures néanmoins à celles que l'on peut noter dans les différents milieux de culture.

LANGRAND obtient sur du sérum de cheval ou de bœuf de longs filaments recourbés ou ondulés. Dans du bouillon Martin contenant 10 % de bile (de bœuf ou de porc), PANISSET et KOLDA voient pousser le ba-

cille en amas chaotiques de fils sinueux ; avec 2,5 % de bile on n'observe pas ces variations.

D'après SABELLA on obtient en milieu additionné de saponine des formes grossières ressemblant à des cocci non agglutinables, qui peuvent redevenir normales quoiqu'ayant perdu toute virulence pour la souris.

Enfin KITT et LECLAINCHE ont signalé des formes longues, ramifiées dans les cultures en bouillon sérum (Maurice VALLÉE, *Thèse de Paris*, 1930).

CULTURES. — Les cultures sont en général peu abondantes. Le bacille du rouget est aéro-anaérobie, mobile, ne donnant pas de spores.

La concentration optima en ions H d'une culture de rouget doit correspondre à un Ph de 7,5.

En bouillon Martin : pousse mal.

En bouillon sérum : louche, caractérisé par des ondes moirées particulières.

Sur gélose peptonée : petites colonies transparentes analogues aux très fines gouttelettes de rosée :

Gélatine : a) l'ensemencement en surface (stries) donne des colonies transparentes gris bleutées avec ramifications irrégulières.

b) l'ensemencement en profondeur (piqûres) : traits blanchâtres de la grosseur d'une épingle à cheveux d'où se détachent de fines aigrettes présentant, au bout de huit jours environ, l'aspect d'une brosse à boudoir.

POUVOIR PATHOGÈNE du bacille du rouget. — Paraît lié à son aptitude parasitaire : a) *Action naturelle* : C'est une maladie spéciale au porc, mais les pigeons et les lapins peuvent être contaminés.

La forme aiguë est habituellement constatée avec des phénomènes congestifs du derme pouvant aller jusqu'à la gangrène. La forme chronique, plus rare, est souvent accompagnée d'endocardite et de lésions articulaires.

b) *Action expérimentale* : L'inoculation sous-cutanée au lapin donne des résultats très variables. On a souvent des insuccès alors que par les voies veineuse, pleurale, péritonéale la mort survient en deux à trois jours.

Le pigeon est très sensible par voie hypodermique, la mort survient en un à six jours; par voie intramusculaire (pectoral) et par voie intraveineuse, en deux à trois jours.

La souris meurt en un à six jours après l'inoculation sous-cutanée.

Telles sont les données classiques sur le pouvoir pathogène du bacille du rouget. D'autre part, ce bacille est rencontré chez de nombreuses autres espèces animales, chez lesquelles il peut provoquer des infections parfois graves ou bien se manifester comme un germe de sortie.

MISE EN ÉVIDENCE DU BACILLE.

Le bacille du rouget se colore bien par toutes les couleurs d'aniline, prend bien le Gram. On le recherche dans les frottis de reins, de rate, de foie et de ganglions d'animaux morts. Il faut noter que très souvent on le rencontre à l'intérieur des leucocytes.

On peut encore utiliser les cultures et l'inoculation au pigeon ou à la souris, animaux sensibles par excellence.

Le bacille du rouget chez le cobaye

Les classiques donnent toujours comme exemple d'immunité naturelle l'état réfractaire du cobaye au rouget. Cependant, en 1923, DE VECCHI publiait une étude sur l'action pathogène du bacille du rouget et de ses produits toxiques où il mentionnait la possibilité de transmettre la maladie au cobaye. Deux cobayes auraient présenté une résistance moindre que le lapin, l'un mourut 9 jours, l'autre 12 jours après l'inoculation sous-cutanée et les hémocultures pratiquées furent positives. DE VECCHI formulait ainsi la conclusion de son mémoire :

« 1° La résistance des animaux de laboratoire envers le germe du rouget est assez variable, tous sont sensibles à l'inoculation intraveineuse, mais beaucoup moins à l'inoculation sous-cutanée.

2° Chez tous les animaux sacrifiés, l'hémoculture fût positive après l'inoculation sous-cutanée et la résistance des animaux vaincue par la voie intraveineuse.

3° Dans les cultures en bouillon, jeunes ou vieilles, filtrées à travers une bougie Berkfeld, il n'existe pas de produit toxique capable de compromettre la vie ou la santé des animaux mis en expérience. Egalement, avec les cultures atténuées (soit par les produits chimiques, soit par la chaleur, même en variant la voie d'introduction intraveineuse ou sous-cutanée, même en répétant les inoculations pendant plusieurs jours, même en ajoutant des actions bio-chimiques étrangères (adrénaline) on ne réussit pas à produire chez les animaux des phénomènes toxiques importants.

4° Dans la genèse des lésions cardiaques résultant de l'infection expérimentale par le rouget, on ne peut attribuer aucune valeur à l'action des produits toxiques du germe. Les lésions ne peuvent être attribuées qu'aux propriétés du germe vivant dans les tissus altérés. »

En 1925, PACCHIONI reprend les expériences de DE VECCHI en utilisant les voies hypodermique, péritonéale, musculaire, veineuse avec des souches différentes. Dans ses six mois d'expériences, un seul cobaye mourut naturellement. Nonobstant les fortes doses employées pour les cobayes de faible poids, il ne fut relevé aucun trouble, ni immédiatement, ni tardivement, ni au point de vue local, ni au point de vue général. La température initiale prise dans les premiers jours après l'inoculation ne subit aucune modification sen-

sible pour aucun sujet. Pour PACCHIONI, la conception classique de l'état réfractaire du cobaye au rouget subsiste, les résultats obtenus par DE VECCHI constituant une rarissime exception.

COTONI reconnaît expérimentalement l'immunité naturelle du cobaye qui résiste à l'inoculation intra-veineuse d'un culot de 20 cc. de culture.

En octobre 1927, BALOZET publie un mémoire intitulé : « Isolement du bacille du rouget de cobayes morts spontanément », que nous allons rappeler ici.

« Ayant réuni en décembre dernier une soixantaine de cobayes devant servir à une expérience, une mortalité importante se déclara dans ce groupe de petits animaux, vers le 10 décembre.

Les cadavres ne présentaient aucune lésion nette, et les cultures faites du 10 au 16 décembre (une dizaine) sont restées stériles.

Un cobaye avait été pris dans ce lot et inoculé le 8 décembre par la voie cutanée avec la moelle osseuse d'un mulet suspect de charbon bactérien. Le cobaye, bien entendu, est mis dans une cage métallique, placée dans la salle réservée aux animaux inoculés. Ce cobaye meurt le 16 décembre, et les cultures de sang et de moelle donnent en abondance, et à l'état de pureté, un petit bacille prenant le Gram et paraissant être le bacille du rouget.

Le 17, deux cobayes non inoculés meurent. Les cultures du sang et de la moelle restent stériles pour un. Pour l'autre, elles donnent le bacille du rouget.

Le 24, deux cobayes non inoculés meurent. Les cul-

tures donnent pour l'un des bacilles du rouget, pour l'autre elles restent stériles. Les 25, 26 et 27, huit cobayes meurent, sept donnent des cultures stériles, un donne le bacille du rouget.

Depuis cette date jusqu'au 19 janvier, tout notre lot de cobayes a progressivement disparu. Les cultures pratiquées sur les 37 petits animaux sont toutes restées stériles.

En résumé, sur une soixantaine de cobayes dont le sang et la moelle osseuse ont étéensemencés, quatre ont donné un bacille paraissant être celui du rouget, les 16, 17 et 27 décembre.

En voici les caractéristiques : Microbe en bâtonnet de petites dimensions : 1 μ de long environ, mince, 0,1 à 0,2 μ de large, souvent légèrement incurvé. Réactions colorantes à part, ressemble beaucoup au bacille tuberculeux dont il a la forme et le mode de groupement ; il est cependant un peu plus petit que le bacille de Koch. Il est immobile, il prend le Gram, aérobie indifférent.

En bouillon peptoné ordinaire, il donne en 24 heures un trouble très léger qui s'accroît peu par la suite.

En bouillon sérum, ou en bouillon additionné d'une sérosité ou albumine quelconque, la culture est beaucoup plus abondante.

Sur gélose, les colonies isolées restent très petites et mesurent au plus 1/2 millimètre de diamètre. Elles sont transparentes, bleutées, font à peine saillie. Les colonies de 24 heures sont peu visibles à l'œil non aidé d'une loupe.

Sur gélatine en piqure, on obtient en une semaine la culture caractéristique en brosse à bouteille.

Tous ces caractères de culture sont ceux du bacille du rouget. Les cultures de ce microbe ont étéensemencées parallèlement à celui isolé des cobayes. Aucune différence, si minime soit-elle, n'a pu être notée entre les deux souches.

Le bacille du cobaye est très pathogène pour la souris. L'injection sous-cutanée de 0 cc. 1 de culture de 24 heures en bouillon sérum détermine la mort en deux jours et demi avec hypertrophie légère de la rate et du foie, et une hépatisation pulmonaire localisée. Les microbes sont très nombreux sur les frottis.

Notre microbe est pathogène aussi pour le pigeon qui meurt en 4 jours après injection de 0,5 de culture. Les microbes sont abondants sur les frottis et paraissent revêtir des formes un peu plus longues.

Le lapin résiste à l'inoculation sous-cutanée, même faite avec 1 cc. de culture. Il meurt en 36 heures à 3 jours à la suite d'inoculation intraveineuse de 0 cc. 5 à 1 cc. de culture. Un cobaye inoculé le 20 décembre avec 0,5 de culture sous la peau, est mort 7 jours après. Le microbe n'a pu être retrouvé dans les frottis d'organes, mais il a pu l'être par les cultures. Cette expérience laissant des doutes, d'autres cobayes ont été inoculés le 12 février.

- 1 cobaye avec 0,25 de culture sous-cutanée,
- 2 cobayes avec 1 cc. de culture sous-cutanée,
- 2 cobayes avec 0,5 de culture intracardiaque, .
- 1 cobaye avec 1 cc. de culture intrapéritonéale.

Ces cobayes sont morts de 12 à 20 jours après l'inoculation, mais d'une cause indépendante des inoculations, car le microbe n'a pu être retrouvé, ni sur les frottis, ni par les cultures.

Ce microbe n'est donc pas pathogène pour le cobaye.

Il n'est pas non plus pathogène pour la poule qui résiste à 2 cc. de culture dans les muscles.

Je dois noter ici qu'une poule inoculée à titre de comparaison avec 2 cc. de culture du bacille du rouget authentique, est morte 15 jours après, sans lésions, sans microbe, sur les frottis, mais les cultures ont été positives.

Les cultures filtrées ne tuent ni le lapin à la dose de 5 cc. dans la veine, ni la souris à la dose de 1,5 sous la peau. Il ne paraît pas se former de toxine active.

Les caractères de culture, la virulence pour les animaux de laboratoire, les résultats positifs obtenus par l'épreuve de l'agglutination croisée permettent de conclure nettement à l'identité du microbe isolé avec le bacille du rouget du porc de PASTEUR et THUILLIER. Ce microbe se comporterait chez nos cobayes comme un germe de sortie.

La « sortie » du bacille du rouget a été signalée chez d'autres espèces réfractaires ; chez la poule, au cours de la diphtérie, par HAUSSE, au cours de septicémies par BROLL, PFAFF, POELS.

Chez les moutons, par POELS ; l'agneau, par M. CHRISTIANSEN.

Chez les bovidés, par SCHIFF, par BROLL.

Les cas qui font l'objet de cette relation sont, à notre connaissance, les premiers qui ont été signalés sur le cobaye. »

Tout récemment, alors que nos expériences touchaient à leur fin, A. LAPORTE et E. FRIEDMANN montrent que « contrairement à l'opinion courante, le cobaye n'est pas réfractaire au bacille du rouget, mais sa réception ne peut être décelée qu'en tenant compte des anomalies de la courbe thermique, des modifications de l'état général, en utilisant des voies d'inoculation variées (cœur, moelle osseuse, ganglions iléo-cœcal) et en employant des souches dont la virulence est exaltée par passages sur l'animal. Dans ces conditions, les formes d'infection les plus variables peuvent être réalisées : simple élévation passagère de température, maladie cyclique avec septicémie, le plus souvent curable, mais pouvant aboutir à la mort. A l'autopsie des animaux qui succombent, on constate, quel que fût le mode d'inoculation, une cholécystite hémorragique, lésion absolument caractéristique et consécutive à une infection descendante des voies biliaires.

Au cours de l'évolution de la maladie expérimentale du cobaye, on note parfois, avant la guérison, un abaissement brutal et marqué de la température allant de pair avec des phénomènes de collapsus. Les constatations anatomiques, bactériologiques et cliniques permettent d'interpréter ces signes inquiétants comme une crise, comparable à celle qui survient au cours de la pneumonie chez l'homme.

Les animaux guéris possèdent vis-à-vis du bacille du

rouget, une immunité comparable à celle qu'entraîne l'inoculation répétée de germes tués. »

Depuis deux ans, nous avons expérimenté sur le cobaye des façons les plus diverses et très rapidement nous avons remarqué une sensibilité accusée de l'animal vis-à-vis de ce bacille lors de l'inoculation par les voies dermique et testiculaire.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles

Nous avons tenté de vaincre la résistance du cobaye au bacille du rouget en employant de grandes quantités de microbes inoculés par diverses voies et plus spécialement la voie intradermique et la voie testiculaire.

Dans nos deux premières séries d'expériences, nous avons utilisé une souche peu virulente de bacille du rouget ; au contraire, dans nos deuxièmes recherches, la souche utilisée fraîchement isolée d'un porc, était très virulente et tuait le lapin adulte à la dose de 1/200 par la voie sous-cutanée.

L'inoculation intradermique faite au niveau du dos est facile à réaliser chez le cobaye. L'inoculation dans le testicule doit être faite avec précaution. Il faut utiliser des aiguilles courtes, ponctionner l'organe d'un coup brusque et pousser lentement l'injection. Il est indispensable, lors des premières inoculations, alors qu'il faut injecter une grande quantité de corps microbiens, de ne pas rompre les enveloppes testiculaires. Il faut donc veiller à ne pas inoculer une quantité de

liquide virulent plus forte que ne peut en contenir le testicule. Dans ce cas, en effet, les enveloppes se rompent, l'infection est formée dans le péritoine et les animaux ne manifestent aucun trouble à la suite de l'inoculation.

Première série d'expériences

Dans une première série de recherches, nous avons inoculé de fortes quantités de bacilles provenant d'émulsions épaisses de cultures sur gélose à des cobayes mâles et femelles, par les voies cérébrale, intradermique, sous-cutanée et intracardiaque. Nous avons toujours échoué dans nos tentatives d'infection. La plupart des cobayes utilisés ont survécu. L'ensemencement du sang au cœur des quelques cobayes ayant succombé n'a jamais permis d'obtenir une culture du bacille inoculé. Cependant les animaux présentaient quelques heures après l'inoculation un abattement marqué, particulièrement chez les sujets inoculés par voie dermique.

Deuxième série d'expériences

On décide donc d'étudier parallèlement la sensibilité du derme et du testicule vis-à-vis des émulsions de cultures sur gélose et vis-à-vis des cultures en bouillon. Voulant être fixé sur les réactions de l'animal et

savoir si le cobaye manifestait sa sensibilité par une infection inapparente et, partant, par une élévation de la température, nous avons, suivant la technique indiquée par Charles NICOLLE, pris la température des animaux toutes les deux heures à partir de la douzième heure après l'inoculation.

Voici résumé, le résultat de cette expérience :

Deux cobayes sont inoculés le 14 mars 1932 avec 1 cc. d'émulsion épaisse d'une culture sur gélose de bacilles du rouget, l'un (A 80) par la voie intradermique, l'autre (A 81) par la voie testiculaire. Le relevé de la courbe thermique est le suivant :

A 80, t° initiale 39°	12° heure	38°9
	14° »	38°9
	16° »	39°4
	18° »	39°3
A 81, t° initiale 38°8	12° heure	39°2
	14° »	39°2
	16° »	39°3
	18° »	38°3

On note donc une légère ascension thermique à la 16° heure. Le même jour, deux cobayes reçoivent 1 cc. d'une culture de 24 heures en bouillon du bacille du rouget, l'un (A 82), par la voie intradermique, l'autre (A 83), par la voie testiculaire.

Le relevé de la courbe thermique est le suivant :

A 82, t° initiale 38°6	12° heure	39°2
	14° »	39°2
	16° »	39°5
	18° »	39°

A 83, t° initiale 38°5	12°	heure	39°9
	14°	»	39°9
	16°	»	40°1
	18°	»	39°2

Dans cette expérience, l'élévation de la température à la 16° heure est plus nette. A la période de la plus haute élévation thermique, il a été pratiqué sur ces deux cobayes une ponction aseptique du cœur et l'on ensemence sur bouillon et gélose quelques gouttes du sang recueilli.

Les milieux sont restés stériles. Le cobaye (A 83) a présenté vers la 20° heure un abattement et une faiblesse tels que nous avons longtemps attendu sa mort. L'animal a cependant résisté.

Néanmoins, cette expérience nous enseigne que la culture en bouillon doit être employée de préférence à l'émulsion de cultures sur gélose et que, par voie intradermique et surtout par voie testiculaire, le cobaye manifeste sa sensibilité par une ascension nette de la température et un mauvais état général.

Nous décidons en conséquence de reprendre ces expériences avec une souche de bacilles plus virulents.

Troisième série d'expériences

Le 28 juin 1933, à 20 heures, on inocule à 5 cobayes, 1 cc. d'une culture de 24 heures en bouillon d'une souche très virulente de bacilles du rouget. Deux femelles sont inoculées par voie intradermique, N° 2988 et

2911, trois mâles (B 22, B 28, B 29) par voie testiculaire (4/10, 5/10 cc. dans chaque testicule). On releva la température des animaux toutes les deux heures.

Voici, résumé, le résultat des inoculations :

2988, t° initiale 38°9	12	heure 38°8
	14°	» 39°1
	16°	» 39°1
	18°	» 38°8
	20°	» 38°

L'animal succombe le 29 juin, à 8 heures, soit 24 heures après l'inoculation. L'ensemencement du sang du cœur donne une culture pure de bacilles du rouget.

2911, t° initiale 38°6	12°	heure 39°
	14°	» 38°2
	16°	» 38°7
	18°	» 38°4
	20°	» 39°1

L'animal succombe le 11 juillet, soit 13 jours après l'inoculation. L'ensemencement du sang du cœur donne une culture pure de bacilles du rouget.

B 22, t° initiale 39°7	12°	heure 38°8
	14°	» 38°2
	16°	» 38°1
	18°	» 37°7

L'animal succombe le 30 juin, soit 48 heures après l'inoculation. L'ensemencement du sang du cœur fournit une culture pure de bacilles du rouget.

B 28, t° initiale 38°4	12°	heure 39°1
	14°	» 40°
	16°	» 40°

Le sujet sensibilisé 21 jours auparavant au sérum de cheval reçoit, vers la 16^e heure après l'inoculation, 10 cc. de sérum de cheval dans le péritoine. L'animal meurt deux heures après. L'ensemencement du sang du cœur permet d'obtenir une culture pure de bacilles du rouget.

B 29, t° initiale	38°6	12° heure	38°6
		14° »	38°6
		16° »	38°8
		18° »	38°6
		20° »	39°2

L'animal résiste.

Quatrième série d'expériences

Dans ces nouvelles recherches, entreprises trois mois plus tard, nous avons cherché à obtenir une souche de bacilles du rouget tuant régulièrement le cobaye et nous sommes partis de cultures ayant déjà tué une fois cet animal (B 22, B 28, 2911).

Les essais tentés le 27 octobre 1933 en vue de tuer le cobaye par la voie testiculaire avec la souche 2911 restèrent sans résultat. Nous inoculons en même temps deux cobayes mâles (B 5 et B 23) par voie testiculaire, avec un mélange des souches B 22, B 28. B 5 résiste.

B 23 succombe le 7 novembre, soit dix jours après l'inoculation, et nous fournit une souche de 2^e passage.

Nous continuons dès lors sans difficulté les passages sur le cobaye, par la voie testiculaire. Au début, nous inoculons plusieurs animaux en même temps, dans le cas où beaucoup de sujets résisteraient encore à l'inoculation virulente ; les inoculations étaient faites à partir d'une culture obtenue du cobaye mort précédemment, ceci pour nous mettre à l'abri d'une erreur possible et pour vérifier que nous avions toujours affaire au bacille du rouget.

Dans la suite, des passages s'opérèrent directement à partir du sang du cœur des animaux morts, inoculé aux animaux sains.

Voici, résumé dans le tableau ci-après, une partie des inoculations et l'ensemble des passages effectués chez le cobaye. On verra qu'à partir du 6^e passage, les sujets succombent régulièrement à l'inoculation.

B 23, 2 ^e passage culture le 28 X.....	A 9+ le 13 XI rouget
—	A 11+ le 15 XI »
—	A 12+ le 19 XI »
A 9, 3 ^e passage culture le 14 XI.....	A 13+ le 19 XI »
—	A 14 résiste
A 13, 4 ^e passage culture le 25 XI.....	B 73+ le 30 XI rouget
—	*B 74+ le 30 XI »
B 73 et 74, 5 ^e passage sang du cœur	
le 30 XI.....	B 78+ le 8 XII » *
—	B 79+ le 1 XII »
B 79, 6 ^e passage sang du cœur le	
1 ^{er} XII.....	B 83 résiste
B 78, 6 ^e passage sang du cœur le	
8 XII.....	B 85+ le 10 XII rouget

B 85, 7 ^e passage sang du cœur le		
10 XII	B 4 + le 12 XII	»
B 94, 8 ^e passage sang du cœur le		
12 XII	B 95 + le 13 XII	»
—	B 100 + le 13 XII	»
B 95-B 100, 9 ^e passage sang du cœur		
le 13 XII	B 96 + le 15 XII	»
—	B 99 + le 15 XII	»

SENSIBILITÉ DU COBAYE.

Nous avons donc rempli 9 passages en séries de bacilles du rouget par la voie testiculaire chez le cobaye. L'animal est donc sensible à l'infection, mais il lui oppose une grande résistance. Cette résistance diminue d'ailleurs petit à petit en même temps qu'augmente la virulence du germe. C'est ainsi qu'au début les sujets meurent irrégulièrement dans un délai variant de 48 heures à 10 ou 13 jours ; dès le second passage, la mort survient à peu près régulièrement dans les cinq jours suivant l'inoculation virulente, certains sujets d'ailleurs continuent de se montrer plus résistants, d'autres au contraire sont plus sensibles. Au sixième passage, tous les sujets succombent 48 heures après l'infection.

L'augmentation de virulence pour le cobaye s'accompagne d'une augmentation de virulence pour la souris qui succombe dans un délai deux fois plus court pour une dose égale inoculée de virus initial et de virus passé chez le cobaye.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Les lésions observées sur les cadavres des cobayes morts après l'inoculation intratesticulaire de bacilles du rouget, traduisent une septicémie. On observe régulièrement une légère, mais nette hypertrophie de la rate et des reins. Le foie et la rate sont souvent le siège d'une forte inflammation. L'inflammation de la vésicule biliaire est de règle ; cette cholécystite caractéristique a été observée récemment par LAPORTE et FRIEDMANN. On rencontre encore de façon régulière au niveau de la cavité abdominale, une péritonite diffuse et un exsudat séreux hémorragique. On peut observer aussi parfois une inflammation hémorragique des testicules et aussi des abcès au niveau des testicules et du foie.

La lésion la plus nette et la plus caractéristique est constituée par une hypertrophie très marquée et de la congestion hémorragique des glandes surrénales. Cette lésion est régulière et constitue un signe certain et constant.

SIÈGE ET CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES DU BACILLE.

Dans les premiers passages, le bacille est difficile à mettre en évidence autrement que par les cultures ; on rencontre cependant quelques rares éléments dans le rein.

Dès le quatrième passage, le bacille abonde dans

tous les organes et particulièrement dans le rein, la rate, le testicule.

Les abcès rencontrés quelquefois en contiennent de grandes quantités. La morphologie du bacille est légèrement modifiée ; celui-ci devient plus fin et plus grêle que les échantillons habituels et qu'il n'était lui-même avant les passages sur le cobaye.

On rencontre : soit des formes très allongées en chaînettes de bacilles très fins et très courts, ou d'éléments granuleux et arrondis semblant évoluer vers une forme en streptocoque ; soit les mêmes éléments fins et courts, mais isolés.

Le virus se développe plus abondamment que d'ordinaire sur les milieux usuels et donne sur gélose de petites colonies fines caractéristiques, mais cependant un peu plus épaisses et plus larges qu'on ne les décrit habituellement.

Nous nous proposons de continuer nos recherches dans le but d'observer peut-être ultérieurement des modifications morphologiques plus importantes ou des modifications du pouvoir pathogène vis-à-vis des animaux sensibles.

Conclusions

I. — Le cobaye est sensible au bacille du rouget.

II. — Cette sensibilité se manifeste toujours par une élévation de la température lors d'inoculation de virus.

III. — Il est facile de vaincre l'état réfractaire du cobaye vis-à-vis du rouget par l'inoculation intradermique ou intratesticulaire de virus. L'inoculation intratesticulaire entraîne presque à coup sûr la mort du sujet dans un délai variant de 48 heures à 10 jours et étant en moyenne de 5 jours.

IV. — Il est possible d'effectuer des passages en série du bacille du rouget par la voie testiculaire chez le cobaye. Le germe augmente rapidement de virulence et tue l'animal en 48 heures, régulièrement dès le sixième passage.

V. — Les lésions observées sont celles d'une septicémie avec présence de bacilles dans les différents organes ; on observe régulièrement de la cholécystite, une hypertrophie et de la congestion hémorragique des glandes surrénales.

VI. — Le virus voit son pouvoir pathogène augmenter pour la souris, il manifeste quelques variations morphologiques se traduisant par la présence d'éléments très fins et très courts, quelquefois associés en chaînettes.

Vu :
LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

Bibliographie

- BALAZET (L.). — Isolement du bacille du rouget de cobayes morts spontanément. *Bull. de la Soc. Cent. de Méd. Vét.*, 1927, p. 296.
- BORDET et GENGOU. — Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901, p. 289.
- VECCHI (DE). — Studii sul mal rosso dei suini, azione patogena del germe e suoi prodotti tossici. *Annali d'Igiene*, 1923, N° 4, p. 260.
- GORET (P.). — Du rôle des humeurs dans l'immunité. Culture des microbes pathogènes sur les sérums normaux et sur les sérums immunisants. *Thèse de doctorat vétérinaire*, Paris, 1930.
- Cours de microbiologie, 1931-1932.
- LAPORTE et FRIEDMANN. — L'infection expérimentale par le bacille du rouget. *Bull. de la Soc. de Path. Comp.*, décembre 1933.
- METCHNIKOFF. — *L'immunité*.
- NICOLLE. — *Les antigènes et les anticorps*. Masson et Cie, Edit., Paris, 1920.
- NOCARD et LECLAINCHE. — *Maladies microbiennes des animaux*. Paris, 1903.

PACCHIONNI. — Sur la résistance du cobaye au bacille du rouget. *Nuova Vétérinaire*, 15 mai 1925.

PANISSET. — Cours de maladies contagieuses, 1931-1933.

PETTERSON. — Über die thermosabilien bacteriolyschen substanzen des Normalserums. *Z. F. Imm.* 1924, 40, 43, 56.

PFEIFFER. — *Deutsch medicinische Wochenschrift*, N° 51, 1901, p. 892.

VALLÉE (M.). — Sur l'étiologie du rouget. *Thèse de doctorat vétérinaire*, Paris, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — L'IMMUNITÉ NATURELLE.....	11
DÉFINITION DE L'IMMUNITÉ NATURELLE.....	11
MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ NATURELLE.....	13
<i>Rôle des émonctoires.....</i>	13
<i>Rôle des humeurs.....</i>	14
<i>Théorie leucocytaire.....</i>	16
<i>Théorie éclectique.....</i>	22
ENSEIGNEMENTS DONNÉS PAR L'ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ ACQUISE	23
<i>Qu'est-ce que les anticorps.....</i>	23
<i>Agglutinine ou pouvoir agglutinant.....</i>	24
<i>Précipitine ou pouvoir précipitant.....</i>	25
<i>Sensibilisatrice : lysine.....</i>	25
<i>Mode d'action des anticorps.....</i>	26
<i>Anticorps et immunité.....</i>	28
CONCLUSION	28

CHAPITRE II. — DES MOYENS DE VAINCRE L'IMMUNITÉ	
NATURELLE	31
ACTIONS SUR L'AGENT CAUSAL.....	31
ACTIONS SUR L'ORGANISME.....	33
VARIATIONS DU MODE D'INOCULATION.....	35
CHAPITRE III. — RÉSISTANCE DU COBAYE AU BACILLE DU	
ROUGET	38
GÉNÉRALITÉS SUR LE ROUGET.....	38
<i>Morphologie</i>	38
<i>Cultures</i>	39
<i>Pouvoir pathogène</i> : a) <i>Action naturelle</i>	40
b) <i>Action expérimentale</i>	40
<i>Mise en évidence du bacille</i>	41
LE BACILLE DU ROUGET CHEZ LE COBAYE.....	41

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES.....	49
a) PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES.....	50
b) DEUXIÈME —	50
c) TROISIÈME —	52
d) QUATRIÈME —	54
<i>Sensibilité du cobaye</i>	56
<i>Anatomie pathologique</i>	57
<i>Siège et caractères morphologiques du bacille</i>	57
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

